



TITLE:

Enhancement of Mitogenic Effect by Artificial Juxtacrine Stimulation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ri, Jinson

CITATION:

Ri, Jinson. Enhancement of Mitogenic Effect by Artificial Juxtacrine Stimulation. 京都大学, 1997, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1997-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/202191>

RIGHT:

氏 名	李 勁 松
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1874 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Enhancement of Mitogenic Effect by Artificial Juxtacrine Stimulation (人工接触分泌刺激による細胞分裂促進に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 月 田 承 一 郎 教 授 清 水 慶 彦 教 授 高 橋 隆

論 文 内 容 の 要 旨

人工臓器に高次な機能を付与するためには、生体成分との複合化が不可欠と考えられる。しかしながら、細胞の成長や分化のような高次機能の制御は、人工材料では困難と考えられてきた。そのような中、サイトカインや細胞成長因子のような生体情報分子の作用機構には、これまで一般に知られてきた内分泌 (Endocrine)、傍分泌 (Paracrine) 又は自己分泌 (Autocrine) などの機構の他に、膜結合型で細胞内に内在化されずに作用できる接触分泌 (Juxtacrine) 機構があることが最近、明らかになってきた。そこで、この原理を用いて、生体情報分子を固定化した人工材料を合成すれば、細胞の成長や分化を制御できる材料が開発できることになり、人工臓器などの医用生体材料の設計・開発に非常に有用な新しい原理を導入できると考えられた。

本研究では、通常溶解状態で生理作用を発現する細胞成長因子を合成高分子と複合化し、細胞との相互作用を検討し、人工的な juxtacrine 刺激による細胞情報伝達を調べた。さらに、接着因子との共固定化によって、細胞と基材との接着性を高め、固定化成長因子の細胞へ刺激伝達の増強効果を調べた。

まず、上皮細胞成長因子 (DGF) と合成高分子との水溶性及び不溶性複合体を合成し、EGF レセプターを過剰発現したチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-ER) を用いて人工的な juxtacrine 刺激の可能性を調べた。水溶性複合体は未修飾の EGF に比べ、細胞分裂促進活性が低下したのに対し、不溶性複合体は、微量で高い細胞分裂促進効果を示した。水溶性複合体は未修飾の EGF と同様、短時間 CHO-ER 細胞の EGF レセプター及び MAP キナーゼを活性化した後、内在化された (ダウン・レギュレーション)。これに対し、不溶性複合体は、初期には活性化のために時間を要するものの (これは細胞が不溶性担体に接着するまでの時間を要するためと考えられる)、内在化されず、長時間にわたり情報伝達タンパク質を活性化続けることがわかった。

次に細胞成長因子としてインシュリンを選び、これを接着因子と共固定化し、インシュリン・レセプターを過剰発現したチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-T) を用いて、その人工的な juxtacrine 刺激

の効果を調べた。接着因子タンパク質のフィブロネクチンやカチオン性高分子のポリアリルアミンの固定化は、細胞接着は促進したが、細胞分裂は促進しなかった。これに対し、インシュリンを固定化すると、細胞接着は促進しなかったが、高い細胞分裂促進活性を有した。両者を共固定化すると、細胞接着が高められるとともに、細胞分裂促進活性は、インシュリン単独固定化の場合よりさらに高まることがわかった。共固定化により CHO-T 細胞のインシュリン・レセプターは迅速に活性化され、なおかつ長時間に亘って活性化されるようになることがわかった。

以上より、細胞成長因子を固定化した新しい医用材料としての細胞機能制御材料の設計・開発原理が明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

人工臓器は従来の、単なる臓器の物理的機能の代替から、代謝機能のようにより高次な機能を代替できることが望まれるようになってきた。本申請者は、これまで困難とされてきた人工材料による細胞成長のような高次機能の制御を、成長因子の固定化によって可能であることを明らかにした。上皮細胞成長因子は不溶化・固定化により、レセプター刺激後の細胞内への内在化が抑制され、長時間にわたり、細胞内の情報伝達タンパク質を活性化続けることが示され、これが高い細胞分裂促進活性につながることが推測された。さらに、インシュリンと接着促進因子とを共固定化することにより、細胞の基材への接着性を高め、迅速な細胞内情報伝達タンパク質の活性化を誘起し、高い細胞分裂活性が誘導されるようになることが明らかとなった。このように細胞成長因子固定化材料は、新しい細胞複合人工臓器の創出の指針となる。

以上の研究は、医用材料の開発に新しい設計原理を導入するものであり、医療の分野において非常に貢献するものと考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとして認める。

なお、本学位授与申請者は、平成9年2月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。